

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑩ Offenlegungsschrift
⑩ DE 30 49 039 A 1

⑤ Int. Cl. 3:
A 61 K 31/12

DE 30 49 039 A 1

⑩ Aktenzeichen: P 30 49 039.2
⑩ Anmeldetag: 24. 12. 80
⑩ Offenlegungstag: 10. 9. 81

⑩ Unionspriorität: ⑩ ⑩ ⑩
30.12.79 JP P171125-79

⑩ Anmelder:
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP

⑩ Vertreter:
Schönwald, K., Dr.-Ing., 5000 Köln; Eishold, K., Dipl.-Ing.
Dr.-Ing., 6232 Bad-Soden; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
von Kreisler, A., Dipl.-Chem.; Keller, J., Dipl.-Chem.;
Selting, G., Dipl.-Ing.; Werner, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 5000 Köln

⑩ Erfinder:
Imada, Isuke, Izumi, Osaka, JP; Nagaoka, Akinobu,
Kawanishi, Hyogo, JP; Hirata, Minoru, Ikeda, Osaka, JP

⑩ Verwendung von Benzochinonderivaten zur Behandlung von ischämischen Erkrankungen und
Arzneimittelverbindung dafür

DE 30 49 039 A 1

VON KREISLER SCHÖNWALD EISHOLD FUES
VON KREISLER KELLER SELTING WERNER 3049039

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973
Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln
Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Soden
Dr. J. F. Fues, Köln
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln
Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln
Dipl.-Ing. G. Selting, Köln
Dr. H.-K. Werner, Köln

AvK/Ax

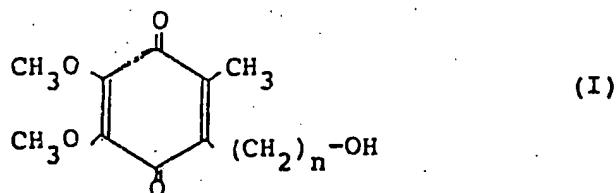
DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF
D-5000 KÖLN 1

23.12.80

Takeda Chemical Industries, Ltd.,
27, Coshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka (Japan).

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von Verbindungen der Formel



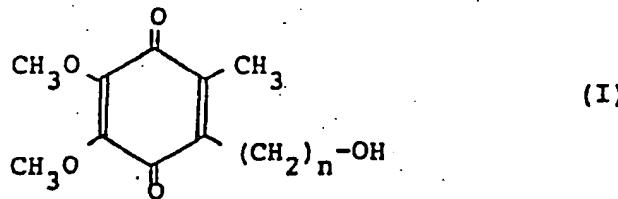
in der n eine ganze Zahl von 4 bis 22 ist, für die Behandlung von ischämischen Erkrankungen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die ischämische Erkrankung eine Gehirn-, Herz- oder Nierenerkrankung ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die ischämische Erkrankung zerebrale Apoplexie, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz als Folge von Gefäßänderungen ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, wobei die ischämischen Erkrankungen Zerebralinfarkt, zerebrale Hämorrhagie, zerebrale hämorrhagische Infarzierung, zerebraler Embolus, Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzversagen, kongestives Herzversagen, Koronarinsuffizienz, Nephrosklerose, Proteinurie als

130037/0834

Folge von Gefäßläsionen oder renovaskulärer Hypertension sind.

5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, wobei man die Verbindung in einer Menge von 0,02 bis 60 mg/kg Körpergewicht pro Tag, oral in einer Dosis von etwa 0,1 bis 12 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder intravenös in einer Dosis von etwa 0,06 bis 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, wobei n in Formel (I) eine ganze Zahl von 6 bis 18 ist.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, wobei die Verbindung 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(11-hydroxyundecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(12-hydroxydodecyl)-1,4-benzochinon und/oder 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(13-hydroxytridecyl)-1,4-benzochinon ist.
8. Arzneimittelzubereitung für die Behandlung von ischämischen Erkrankungen, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung der Formel



in der n eine ganze Zahl von 4 bis 22 ist, und einen physiologisch unbedenklichen Träger, Hilfsstoff oder Verdünnungsmittel für den Wirkstoff.

9. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß n in der Formel (I) eine ganze Zahl von 11 bis 22 ist.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 8 und 9 in Form einer Dosierungseinheit.

11. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 8 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer
Menge von 0,3 bis 100 mg pro Dosierungseinheit enthält.

130037/0834

1964-10-800

- 4 -

3049039

Verwendung von Benzochinonderivaten zur
Behandlung von ischämischen Erkrankungen
und Arzneimittelverbindung dafür

Zerebrale Apoplexie und Herzkrankheiten gehören heute zu den hauptsächlichen Todesursachen, und Heilmittel für diese Krankheiten werden zur Zeit intensiv gesucht.

Es sind Fälle zu beobachten, in denen ischämische Veränderungen im Gehirn und im Herzen in enger Beziehung zur Genese dieser Krankheiten stehen, und eine der typischen metabolischen Veränderungen in den Organgeweben, die zur Zeit einer solchen Ischämie zu finden sind, ist die Senkung des Energiestoffwechsels oder Energieumsatzes.

Daher werden Medikamente, die den gesenkten Energiestoffwechsel in den Geweben zu verbessern vermögen, d.h. zellstoffwechselverbessernde Mittel, zur Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten verwendet.

Es ist jedoch zur Zeit schwierig, den Zellstoffwechsel verbessерnde Mittel, die frei von nachteiligen Wirkungen sind, zu finden. Beispielsweise sind Cytochrom C und Adenosintriphosphat als Mittel zur Verbesserung des Zellstoffwechsels bekannt, jedoch verursache Zytochrom C selbst manchmal Schocksymptome bei Patienten mit allergischer Veranlagung, während Adenosintriphosphat selbst zuweilen nachteilige Reaktionen wie Arrhythmie verursacht.

Eingehende Forschungen der Anmelderin mit dem Ziel, den Zellstoffwechsel verbessernde Mittel zu finden, die bei der Behandlung von ischämischen Krankheiten wie Gehirnkreislaufstörungen, Herzinsuffizienz usw. wirksam sind, ohne Nebenwirkungen hervorzubringen, gipfelten in der vorliegenden Erfindung.

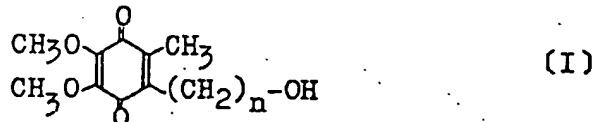
Die Erfindung ist auf die folgenden Gegenstände gerichtet:

1. Ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren, die an

130037/0834

ORIGINAL INSPECTED

ischämischen Erkrankungen leiden. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel



5 in der n eine ganze Zahl von 4 bis 22 ist, verabreicht.

2. Ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Säugetieren, die an ischämischen Krankheiten leiden, dient und als aktives Ingredienz eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) und einen physiologisch unbedenklichen Träger, Hilfsstoff oder Streckmittel dafür enthält.

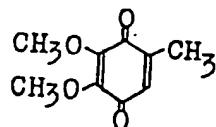
10 3. Die Verwendung der Verbindung (I) oder des vorstehend genannten Arzneimittels als Medikament.

Beispiele der vorstehend genannten Verbindung (I) sind

15 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(6-hydroxyhexyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(9-hydroxynonyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(11-hydroxyundecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(12-hydroxydodecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(13-hydroxytridecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(18-hydroxyoctadecyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(20-hydroxyeicosyl)-1,4-benzochinon, 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(22-hydroxydocosyl)-1,4-benzochinon.

20 25

Die Verbindung (I) kann nach einem an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach dem in der US-PS 4 139 545 beschriebenen Verfahren oder einem diesem analogen Verfahren, hergestellt werden, nämlich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

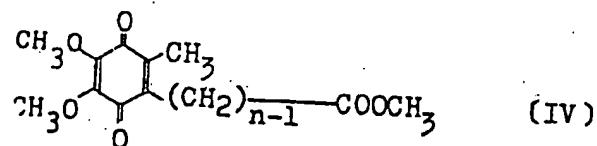


(II)

mit einer Verbindung der Formel



in der n die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter
5 Bildung einer Verbindung der Formel



(IV)

in der n die vorstehend genannte Bedeutung hat, und an-
schließende Reduktion der Verbindung (IV) mit einem
Reduktionsmittel, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, und /
10 anschließende
Oxidation mit Eisen(III)-chlorid. Die Umsetzung der Ver-
bindung (II) mit der Verbindung (III) wird vorteilhaft
in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. n-Hexan,
Ligroin, Toluol, Xylol, Essigsäure oder Propionsäure,
durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt vorteilhaft
im Bereich von etwa 80 bis 100°C, und die Reaktionszeit
beträgt zweckmäßig etwa 0,5 bis 3 Stunden. Für die Reduk-
15 tion der Verbindung (IV) kann jedes Verfahren angewandt
werden, so lange die Carboxylgruppe hierdurch in eine
alkoholische Hydroxylgruppe umgewandelt werden kann. Als
ein solches Verfahren ist die Reduktion mit Lithium-
20 aluminiumhydrid zu nennen. Im allgemeinen wird diese
Reduktion vorteilhaft in Gegenwart eines geeigneten Lö-
sungsmittels wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran und
Dioxan durchgeführt.

25 Die Verbindung (I) zeigt eine ausgezeichnete zellstoff-
wechselverbessernde Wirkung bei Säugetieren (z.B. beim
Menschen, bei der Maus, Ratte, beim Kaninchen, Hund und
Affen) und wird zur Erleichterung oder Therapie von
ischämischen Erkrankungen insbesondere im Gehirn, Herzen
130037/0834

verwendet und in den Nieren. Ischämie ist eine lokalisierte Gewebe-
anämie, bedingt durch mangelnde Zufuhr von artieriellem
Blut beispielsweise durch Verengung von Arterien durch
Spasmus oder Erkrankung. Zu den ischämischen Erkrankun-
5 gen gehören zerebrale Apoplexie (z.B. zerebrale Infarzie-
rung, zerebrale Hämorrhagie, zerebrale hämorrhagische
Infarzierung, zerebraler Embolus usw.), Herzinsuffizienz
(Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzversagen, kongesti-
10 ves Herzversagen, Koronarinsuffizienz usw.) und Nieren-
insuffizienz als Folge von Gefäßveränderungen (Nephro-
sklerose, Proteinurie als Folge von Gefäßläsionen,
renovaskuläre Hypertension usw.).

Die Verbindung (I) kann unbedenklich oral oder parenteral
15 als solche oder vorteilhaft als Arzneimittelzubereitung
aus einer wirksamen Menge der Verbindung (I) und einem
physiologisch unbedenklichen Träger, Hilfsstoff oder
Streckmittel dafür in Form beispielsweise von Pulver,
20 Granulat, Tabletten, Hartkapseln, Weichkapseln, Trocken-
sirup, Suppositorien, Injektionslösungen o.dgl. verab-
reicht werden.

Die Zubereitung für die orale Verabreichung, z.B. Pulver,
Granulat, Tabletten, Hartkapseln, Weichkapseln und
Trockensirup, kann in bekannter üblicher Weise hergestellt
werden und kann Träger, Hilfsstoffe oder Streckmittel oder
25 Verdünnungsmittel enthalten, die üblicherweise in der
Galenik verwendet werden. Beispiele geeigneter Träger
oder Hilfsstoffe sind Lactose, Stärke, Zucker und Magne-
siumstearat. Als Hilfsstoffe für die Herstellung von
Weichkapseln können ungiftige, pharmazeutisch unbedenk-
30 liche Öle und Fette tierischen, pflanzlichen oder minera-
lischen Ursprungs verwendet werden. Die wesentlichen
Wirkstoffe werden im allgemeinen in diesen Ölen und Fet-
ten gelöst, bevor die Weichkapseln mit ihnen gefüllt
werden.

35 Als Zubereitungen für die parenterale Verabreichung kom-
130037/0834

men beispielsweise Injektionslösungen und Suppositorien in Frage. Die injizierbaren Präparate können in Form von Lösungen oder Suspensionen hergestellt werden. Da die Verbindungen (I) in Öl löslich, aber in Wasser nur schwer löslich sind, können injizierbare Präparate in Form von wässrigen Lösungen gegebenenfalls unter Verwendung von Lösungsvermittlern hergestellt werden. Als Lösungsvermittler können nichtionogene oberflächenaktive Mittel mit geeigneten HLB-Werten verwendet werden. Sie werden aus den nichtionogenen Tensiden ausgewählt, die allgemein bei der Herstellung von Injektionslösungen verwendet werden. Suppositorien für die rektale Verabreichung können durch Einarbeiten der Verbindung (I) in einen üblichen Arzneiträger für Suppositorien hergestellt werden.

15. Die Arzneimittelzubereitung gemäß der Erfindung enthält ein Medikament in Form einer Dosierungseinheit. Diese Form bedeutet ein Medikament, das eine später zu beschreibende Tagesdosis der Verbindung (I) oder ihr Mehrfaches (bis zu dem 4fachen) oder ihre Maßeinheiten (bis hinab zu 1/40) enthält und in der für die Verabreichung als Medizin geeigneten, physikalisch getrennten Einheitsform vorliegt. Jede Dosierungseinheit enthält im allgemeinen 0,3 bis 100 mg der Verbindung (I). Hiervon enthält eine Injektionsampulle vorzugsweise 0,3 bis 30 mg, und jede andere Form enthält vorzugsweise 5 bis 100 mg der Verbindung (I).

30. Die Dosierung der Verbindung (I) ändert sich mit den Arten der Erkrankungen, den Symptomen, Darreichungswegen oder Arzneiformen, aber im Falle der parenteralen Verabreichung beispielsweise durch Injektion beträgt die Tagesdosis der Verbindung (I) etwa 0,3 bis 100 mg (0,006 bis 2 mg/kg), vorzugsweise 1 bis 30 mg (0,02 bis 0,6 mg/kg) für den Erwachsenen. Bei oraler Verabreichung beträgt die Tagesdosis etwa 5 bis 600 mg (0,1 bis 12 mg/kg), vorzugsweise 10 bis 300 mg (0,2 bis 6 mg/kg) für den Erwachsenen.

130037/0834

ORIGINAL INSPECTED

Bei einem Versuch an Ratten (wobei jede Gruppe aus 10 Ratten bestand), wobei die Verbindungen gemäß der Erfindung in einer Dosis von 500 mg/kg einmal täglich während einer Zeit von 5 Wochen verabreicht wurden, wurden im 5 Vergleich zur Kontrollgruppe keinerlei Anomalitäten in irgendeiner Hinsicht, nämlich im allgemeinen Zustand, Körpergewicht, Futteraufnahme, Harnanalyse, allgemeiner Hämatologie, Blutbiochemie, Untersuchung der Leber auf Lipide, Autopsie, Untersuchung der Organe, Histopathologie, Enzymhistologie usw. festgestellt. Diese Dosen bei 10 Ratten entsprechen dem 10- bis 5000fachen der vorstehend genannten klinischen Dosen, so daß gesagt werden kann, daß die Verbindungen praktisch keine nachteiligen Wirkungen vom klinischen Standpunkt aufweisen. In dieser 15 Hinsicht sind die Verbindungen gemäß der Erfindung den bisher bekannten Mitteln zur Verbesserung des Zellstoffwechsels überlegen.

Bei den in den Beispielen beschriebenen Versuchen wurde 20 die vorteilhafte pharmakologische Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung bei Ratten, die an spontaner Hypertension litten, bestätigt. Es ist bekannt, daß der Stamm der Ratten in einem solchen morbiden Zustand wie Zerebral-apoplexie oder Herzinsuffizienz, dem Menschen sehr nahe kommt, daß die beim Menschen wirksamen Arzneimittel auch 25 bei diesen Ratten wirksam sind und daß der Stamm daher als zuverlässiges Modell für den Fall der Anwendung eines Medikaments beim Menschen dient.

Herstellungsbeispiel 1

11,7 g Methyl-13-chloroformyltridecanoat werden in 30 200 ml Petroläther gelöst. Der Lösung werden 60 ml Eiswasser unter Kühlen mit Eis und Röhren zugesetzt, worauf dem Gemisch 5,2 g Natriumperoxid portionsweise zugesetzt werden. Nach einstündigem Röhren wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Das Lösungs- 35 130037/0834

mittel wird dann unter verminderterem Druck abdestilliert, wobei 7,6 g rohe Kristalle von Bis-13-methoxycarbonyl-tridecanoylperoxid erhalten werden. Dieses Produkt wird ohne Reinigung in die folgende Stufe eingesetzt.

5 IR ν ⁰ _{max} cm^{-1} : 1790, 1760 (-C-O-O), 1730 (COOCH₃).

10 1,7 g 2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon werden in 20 ml Essigsäure gelöst, worauf 7,6 g des vorstehend genannten Bis-13-methoxycarbonyltridecanoylperoxids portionsweise unter Röhren bei 90°C zugesetzt werden. Das Gemisch wird 22 Stunden erhitzt, gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung wässriger Natriumbicarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert, wobei 1,37 g 2,3-Dimethoxy-6-(12-methoxycarbonyldodecyl)-5-methyl-1,4-benzochinon in Form von orangefarbenen Nadeln vom Schmelzpunkt 54°C erhalten werden.

20 Elementaranalyse

	C	H
Berechnet für C ₂₃ H ₃₆ O ₆ :	67,62	8,88
Gefunden:	67,52	8,59

25 740 mg Lithiumaluminiumhydrid werden in 80 ml getrocknetem Äther suspendiert, und eine Lösung von 1,06 g 2,3-Dimethoxy-6-(12-methoxycarbonyldodecyl)-5-methyl-1,4-benzochinon in 100 ml getrocknetem Äther wird tropfenweise unter Röhren und Kühlen mit Eis zugesetzt. Nach 1,5 Std. wird Eiswasser so zugesetzt, daß das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zersetzt wird, worauf mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert wird. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Methanol gelöst. Der Lösung wird eine Lösung von 12 g Eisen(III)-chlorid in 60 ml Wasser zugesetzt, und das Gemisch wird

30037/0834

ORIGINAL INSPECTED

1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das flüssige Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen. Die aus dem Chloroform-Äthanol-Eluat (99:1) gewonnenen Kristalle werden aus Äther-Hexan umkristallisiert, wobei 727 mg 6-(13-Hydroxytridecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (Formel I n = 13) in Form von gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 65 - 66°C erhalten werden.

Herstellungsbeispiel 2

1 g 1,20-Eicosaniccarbonsäuremonomethylester wird in 5 ml Thionylchlorid gelöst. Nach 12-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wird überschüssiges Thionylchlorid unter verminderter Druck abdestilliert, wobei rohe Kristalle von Methyl-21-chloroformylheneicosanoat erhalten werden. Dieses Produkt wird in die anschließende Stufe ohne Reinigung eingesetzt.

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1790 (COCl), 1730 (COOCH₃).

2,5 g Aluminiumchlorid werden portionsweise in einer Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von 1 g Methyl-21-chloroformylheneicosanoat und 1,7 g 3,4,5-Trimethoxytoluol in 50 ml Nitrobenzol gegeben. Das erhaltene Gemisch wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch werden Wasser und verdünnte Salzsäure zugesetzt, und das gesamte Gemisch wird mit Äther extrahiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Zusatz von 4,6 ml 30%iger Natriumhydroxidlösung wird das Gemisch 1 Stunde bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther gewaschen, dann mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die aus dem

130037/0834

Chloroform-Äthanol-Eluat (17:1) isolierten Kristalle werden aus Äther-Hexan umkristallisiert, wobei 21-(2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzoyl)-heneicosansäure vom Schmelzpunkt 103-105°C in Form von farblosen Kristallen erhalten wird.

Zu einer Lösung von 3 g der vorstehend genannten 21-(2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzoyl)heneicosansäure in 10 ml Methanol werden 30 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird Wasser zugesetzt. Das Gemisch wird bei 0°C gerührt, wobei Methyl-21-(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzoyl)heneicosanoat in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 72-72,5°C erhalten werden.

Zu 15 ml einer Lösung von 3 g Methyl-21-(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzoyl)heneicosanoat in Äthylacetat werden 0,015 ml 60%ige Perchlorsäure und 600 mg 5%ige Palladiumkohle gegeben, worauf die katalytische Reduktion bei 70°C unter Verwendung von Wasserstoffgas unter einem Druck von 98 bar durchgeführt wird. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat nacheinander mit Eiswasser, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter verminderterem Druck wird 22-(2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylphenyl)docosanoat in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 71 - 72,5°C erhalten.

Zu 30 ml einer Lösung von 3 g Methyl-22-(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylphenyl)docosanoat in Tetrahydrofuran wird Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wird 10%ige Schwefelsäure zugesetzt, während mit Eis gekühlt wird, worauf das Gemisch mit Äther extrahiert wird. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

130037/0834

net, worauf das Lösungsmittel unter verminderem Druck abdestilliert wird, wobei 6-(22-Hydroxydocosyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form von farblosen Kristallen erhalten wird.

5

Elementaranalyse:

Berechnet für $C_{31}H_{54}O_4$:

C

H

75,87

11,09

Gefunden:

75,79

11,38

10 In 200 ml Dimethylformamid werden 300 mg 6-(22-Hydroxydocosyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol und 50 mg Bis(4-hydroxysalicylidene)äthylendiaminocobalt(II) suspendiert. Die Suspension wird in strömendem Sauerstoffgas bei Umgebungstemperatur und Normaldruck 7 Tage gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert. Das Filtrat wird unter verminderem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird in üblicher Weise aufgearbeitet und das Produkt an einer Kieselgelsäule chromatographiert. Die durch Elution mit Chloroform erhaltenen Fraktionen werden zusammengegossen und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 15 orange-gelbe Nadeln von 6-(22-Hydroxydocosyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (Formel I, n = 22) vom Schmelzpunkt 89 bis 90,5°C erhalten werden.

15

20

Herstellungsbeispiel 3

25 Zu 150 ml einer Lösung von 27,6 g 11-Acetoxy-n-undecanoylchlorid in 1,2-Dichloräthan werden 28 g Aluminiumchlorid gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 5°C gekühlt und dann mit 50 ml einer Lösung von 19,1 g 3,4,5-Trimethoxytoluol in 1,2-Dichloräthan versetzt. Das Gemisch wird 30 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 50 bis 60°C erhitzt und 30 Minuten gerührt. Nach der Abkühlung werden 300 ml Eiswasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wird mit 35 Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat

getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei 35 g 6-(11-Acetoxy-1-oxaundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form eines hellgelben Öls erhalten werden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1730 (OAc), 1680 (CO), 1610, 1580 (Ar).

5 Ms m/e: 394 (M^+), 352, 334, 195

Zu 300 ml einer Lösung von 34 g 6-(11-Acetoxy-1-oxaundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Methanol werden 7 g Natriumhydroxid gegeben. Das Gemisch wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation des Reaktionsgemisches durch Zusatz von 5n-Salzsäure wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten werden. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und aus Äther-Hexan (1:1) umkristallisiert, wobei 30 g 6-(11-Hydroxy-1-oxaundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-phenol in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 81°C erhalten werden.

Zu 200 ml einer Lösung von 14 g 6-(11-Hydroxy-1-oxaundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Essigsäure werden 3 g 5%ige Palladiumkohle (50%iges Hydrat) und 0,1 ml 70%ige Perchlorsäure gegeben, worauf die katalytische Reduktion bei Umgebungstemperatur und Normaldruck durchgeführt wird. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert und die Dichlormethanschicht mit 5%igem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation werden 15 g 6-(11-Acetoxyundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form eines farblosen Öls erhalten.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 3450 (OH), 1730 (OAc), 1610, 1580 (Ar).

Zu 400 ml einer Lösung von 8 g 6-(11-acetoxyundecyl)-

130037/0834

2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Dimethylformamid werden 24 g Kaliumnitrosodisulfonat, 400 ml Wasser, 30 ml Methanol und 1,0 g Kaliumdihydrogenphosphat gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 28 Tage gerührt. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert, und die Dichlormethanschicht wird mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

5. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation werden rohe Kristalle erhalten. Durch Umkristallisation aus Hexan werden 6,4 g orange-gelbe Nadeln von 6-(11-Acetoxyundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon vom Schmelzpunkt 41°C erhalten.

10. Zu 200 ml einer Lösung von 4,2 g 6-(11-Acetoxyundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon in Methanol wird 0,1 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird 12 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zum Reaktionsgemisch werden 0,2 g Natriumbicarbonat gegeben, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wird. Das Produkt wird in Dichlormethan gelöst. Die unlöslichen Bestandteile werden 15. abfiltriert. Nach Entfernung von Dichlormethan durch Destillation werden rohe Kristalle erhalten. Durch Umkristallisation aus Hexan-Äther (3:1) werden 3,6 g 6-(11-Hydroxyundecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (Formel I, n=11) in Form von orange-gelben Nadeln 20. vom Schmelzpunkt 57°C erhalten.

25.

Herstellungsbeispiel 4

30 ml-
Zu einer Lösung von 8,5 g 12-Acetoxy-n-dodecanoylchlorid in 1,2-Dichloräthan werden 8,2 g Aluminiumchlorid gegeben. Das Gemisch wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 5°C gekühlt, worauf 20 ml einer Lösung von 3,4,5-Trimethoxytoluol in 1,2-Dichloräthan zugesetzt werden und das Gemisch 72 Std. bei Raumtemperatur gerührt wird. Das Gemisch wird auf 50-60°C erhitzt und 30 Min. gerührt. Dann werden diesem Reaktionsgemisch 200 ml

Methanol zugesetzt, worauf das erhaltene Gemisch
3 Std. bei 50°C gerührt wird. Das Lösungsmittel wird
abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan ex-
trahiert. Die Dichlormethanschicht wird mit Wasser ge-
waschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrock-
net. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei rohe
Kristalle erhalten werden. Das Produkt wird aus Äther-
Hexan (1:1) umkristallisiert, wobei 6-(12-Hydroxy-1-oxo-
decyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol (8,5 g) in Form von
farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 82°C erhalten werden.

Zu 150 ml einer Lösung von 6,4 g 5-(12-Hydroxy-1-oxo-
dodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Essigsäure
werden 1,1 g 5%ige Palladiumkohle (50%iges Hydrat) und
0,1 ml 70%ige Perchlorsäure gegeben, worauf die kataly-
tische Reduktion bei Umgebungstemperatur und Normaldruck
durchgeführt wird. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme
wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter
verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit
Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wird
mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen
und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.
Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei 6,8 g 6-(12-
Acetoxydodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form
eines farblosen Öls erhalten werden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3450 (OH), 1730 (OAc), 1610, 1580 (AR)

Zu 300 ml einer Lösung von 6,1 g 6-(12-Acetoxydodecyl)-
2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Dimethylformamid werden
18 g Kaliumnitrosodisulfonat, 300 ml Wasser, 50 ml Metha-
nol und 0,5 g Kaliumdihydrogenphosphat gegeben.
Das Gemisch wird 30 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert und die
organische Schicht mit Wasser gewaschen und über wasser-
freiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel
wird abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten werden.

Methanol zugesetzt, worauf das erhaltene Gemisch
3 Std. bei 50°C gerührt wird. Das Lösungsmittel wird
abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan ex-
trahiert. Die Dichlormethanschicht wird mit Wasser ge-
5 waschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrock-
net. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei rohe
Kristalle erhalten werden. Das Produkt wird aus Äther-
Hexan (1:1) umkristallisiert, wobei 6-(12-Hydroxy-1-oxo-
10 decyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol (8,5 g) in Form von
farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 82°C erhalten werden.

Zu 150 ml einer Lösung von 6,4 g 5-(12-Hydroxy-1-oxo-
dodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Essigsäure
werden 1,1 g 5%ige Palladiumkohle (50%iges Hydrat) und
0,1 ml 70%ige Perchlorsäure gegeben, worauf die kataly-
15 tische Reduktion bei Umgebungstemperatur und Normaldruck
durchgeführt wird. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme
wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter
verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit
Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wird
20 mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen
und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.
Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei 6,8 g 6-(12-
Acetoxydodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form
eines farblosen Öls erhalten werden.

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1}$: 3450 (OH), 1730 (OAc), 1610, 1580 (AR)

Zu 300 ml einer Lösung von 6,1 g 6-(12-Acetoxydodecyl)-
2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Dimethylformamid werden
18 g Kaliumnitrosodisulfonat, 300 ml Wasser, 50 ml Metha-
nol und 0,5 g Kaliumdihydrogenphosphat gegeben.
30 Das Gemisch wird 30 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert und die
organische Schicht mit Wasser gewaschen und über wasser-
freiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel
wird abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten werden.

Dieses Produkt wird aus Hexan umkristallisiert, wobei 4,8 g 6-(Acetoxydodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon vom Schmelzpunkt 47°C in Form von orange-gelben Nadeln erhalten werden.

5 Zu 200 ml einer Lösung von 4,4 g 6-(12-Acetoxydodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon in Methanol wird 0,1 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird 12 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen.

10 Nach Zusatz von 0,2 g Natriumbicarbonat zu diesem Reaktionsgemisch wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wird in Dichlormethan gelöst. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert, und das Dichlormethan wird abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten werden. Durch Umkristallisation aus Hexan-Äther (3:1)

15 werden 3,8 g 6-(12-Hydroxydodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon in Form von orange-gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 63°C erhalten.

Herstellungsbeispiel 5

20 Zu 50 ml einer Lösung von 11 g 18-Acetoxy-n-octadecanoylchlorid in 1,2-Dichloräthan werden 7 g Aluminiumchlorid gegeben, und das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 5°C gekühlt und dann mit 20 ml einer Lösung von 3,4,5-Trimethoxytoluol (6,2 g) in 1,2-Dichloräthan versetzt.

25 Das Gemisch wird 72 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 bis 60°C erhitzt und 30 Min. gerührt. Nach dem Abkühlen wird Eiswasser zugesetzt und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wird mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 12,1 g eines Öls erhalten werden. Das Öl wird in 150 ml Methanol gelöst. Nach Zusatz von 5,2 g Natriumhydroxid wird die Lösung 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit

Sn-Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten werden.

5 Durch Waschen des Produkts mit Wasser und Umkristallisation aus Dichlormethan-Äther (1:1) werden 6,4 g 6-(18-Hydroxy-1-oxooctadecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 101°C erhalten.

10 Zu 30 ml einer Lösung von 1,4 g 6-(18-Hydroxy-1-oxooctadecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Essigsäure werden 0,5 g 5%ige Palladiumkohle (50%iges Hydrat) und 0,05 ml 70%ige Perchlorsäure gegeben, worauf die katalytische Reduktion bei Umgebungstemperatur unter Normaldruck durchgeführt wird. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein farbloses Öl erhalten wird. Das Öl wird in Äther gelöst, die Ätherschicht mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten werden. Durch Umkristallisation aus Hexan werden 1,4 g 6-(18-Acetoxyoctadecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 53°C erhalten.

25 0,5 g 6-(18-Hydroxyoctadecyl)-2,3-dimethoxy-5-methylphenol, hergestellt durch Diacetylierung der vorstehend genannten 18-Acetoxyverbindung auf die in Herstellungsbeispiel 3 beschriebene Weise, werden in 1 Liter Dimethylformamid gelöst. Der Lösung werden 13 g Kaliumnitrosodisulfonat, 700 ml Wasser, 100 ml Methanol und 1 g Kaliumdihydrogenphosphat zugesetzt. Das Gemisch wird 45 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird in üblicher Weise extrahiert und aus Hexan umkristallisiert, wobei 0,31 g 6-(18-Hydroxyoctadecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon in Form von gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 81°C erhalten werden (Formel I)

n=18).

Herstellungsbeispiel 6

Zu 20 ml einer Lösung von 1,1 g 6-(12-Acetoxydodecyl)-
2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Dimethylformamid werden
5 40 mg Bis(salicylidien)äthylendiiminocobalt (II) gegeben.
Das Gemisch wird 72 Std. bei Raumtemperatur in strömendem
Sauerstoffgas bei Normaldruck gerührt. Das Lösungsmittel
wird abdestilliert, und das Produkt wird mit Äther extra-
hiert. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen und
10 über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungs-
mittel wird abdestilliert, wobei rohe Kristalle erhalten
werden. Durch Umkristallisation aus Äther-Hexan (1:1)
werden 0,84 g 6-(12-Acetoxydodecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-
1,4-benzochinon in Form von orange-gelben Nadeln vom
15 Schmelzpunkt 47°C erhalten.

Das Produkt wird mit konzentrierter Salzsäure in Methanol
wie in der entsprechenden Stufe im Herstellungsbeispiel 4
behandelt, wobei die Verbindung der Formel (I), in der
n=12 erhalten wird.

20

Herstellungsbeispiel 7

Zu 80 ml einer Lösung von 0,6 g 6-(20-Hydroxyeicosyl)-
2,3-dimethoxy-5-methylphenol in Tetrahydrofuran
werden 20 ml einer wässrigen Lösung von Kaliumpersulfat
(2,7 g) gegeben. Das Gemisch wird 72 Std. bei Raumtempe-
ratur unter strömendem Stickstoffgas gerührt. Das Produkt
wird mit Äther schnell extrahiert, und der Äther wird
abdestilliert. Dem Rückstand, 6-(20-Hydroxyeicosyl)-2,3-
dimethoxy-5-methylhydrochinon, wird 1 ml Essigsäureanhydrid
zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wird 3 Std. bei Raum-
temperatur stehen gelassen. Das Produkt wird in üblicher
30 Weise extrahiert und aus Hexan umkristallisiert, wobei

0,31 g 6-(20-Acetoxyeicosyl)-2,3-dimethoxy-5-methylhydrochinon-1,4-diacetat in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 67°C erhalten werden.

5 In der gleichen Weise wie bei den entsprechenden Stufen in Herstellungsbeispiel 3 wird dieses Produkt mit konzentrierter methanolischer Salzsäure und dann mit methanolischem Eisen(III)-chlorid behandelt, wobei die Verbindung der Formel (I), in der n=20 ist, erhalten wird.

10 Herstellungsbeispiel 8

Die Verbindung gemäss der Erfindung (Formel I, n=10) wurde in einer Gummi Arabicum-Lösung suspendiert und täglich für eine Dauer von 2 Wochen in einer Tagesdosis von 100 mg/kg oder 500 mg/kg oral verabreicht. Während 15 der Behandlung wurden der allgemeine Zustand, der Harn und das Blut untersucht. Nach beendeter Verabreichung wurde die Histopathologie durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keinerlei Abnormalitäten, die der Verabreichung zuzuschreiben waren.

20 Beispiel 1

Aktivierende Wirkung auf die mitochondrische Atmung

Die aktivierende Wirkung auf die Atmung von Rinderherz Mitochondria, die durch Behandlung mit Aceton deaktiviert worden ist, wurde nach der Methode von Lester und Fleischer (Biochim. Biophys. Acta, No. 113, S. 519 25 (1966) ermittelt. Die die Atmung aktivierende Wirkung wurde als Sauerstoffverbrauch, der auf Succinatoxidase-Aktivität zurückzuführen war, ausgedrückt. Als Substrat diente Bernsteinsäure. Die in Tabelle 1 genannten Ergebnisse zeigen, dass bei den Gruppen, bei denen die Verbindungen gemäß der Erfindung zugesetzt wurden, ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs verursacht wurde, und veranschaulichen Wirkungen der Verbindungen auf die

Atmung.

Tabelle 1

Aktivierende Wirkung auf die Atmung deaktivierter
Mitochondrien

	Zugesetzte Verbindung	Zugesetzte Menge (n Mol)	Sauerstoffverbrauchsrate ⁺ Sauerstoff (n Atome)/ Minute/mg Protein	n ⁺⁺
5	Ohne Zusatz (Kontrolle)	0	7,1 ± 2,8	4
10	I (n = 10)	5	45,0 ± 3,7	5
10	I (n = 18)	5	44,5 ± 3,2	3

+) Die Rate wurde bei 23°C unter Verwendung einer Sauerstoff-Elektrodenapparatur (Gilson, Modell K-IC), gemessen.

15 Zusammensetzung des Reaktionsmediums (2 ml): 0,2 Mol Saccharose, 10 mM Tris-Salzsäure (pH 7,4), 20 mM KCl, 3 mM MgCl₂, 50 µM EDTA-2 Na, 1,99 mg (als Protein) acetonbehandelte Mitochondrien, 50 µM Kaliumsuccinat, 0,2 mg Cytochrom C und 5 µl 1%iger Polyoxyäthyl-octylphenyläther "Nikkol OP-10" (Hersteller Nikko Chemicals), Lösung der Testprobe (im Falle der Testprobe) oder 5 µl 1%iger Polyoxyäthyleneoctylphenyläther "Nikkol OP-10" (Hersteller Nikko Chemicals) (im Falle der Kontrolle).

++) Zahl der Versuche.

20

Beispiel 2

Schutzwirkung gegen zerebrale Ischämie

Die spontan hypertensiven Ratten mit starker Neigung zu zerebraler Apoplexie (nachstehend kurz als SHRSP bezeichnet) (Okamoto et al, Circulation Res. 34-35 (1974) 1-143) wurden 1974 neu gezüchtet. Wenn die Carotisarterie an beiden Seiten abgebunden wird, werden apoplektische Symptome wie Konvulsionsanfall, Atemnot und Koma, die zum Tod führen, beobachtet (in 100% der Fälle).

Durch orale Verabreichung der Verbindung gemäß der Erfahrung (15 mg/kg) täglich für eine Zeit von 3 Wochen wurde das Auftreten der apoplektischen Symptome stark verzögert, wie die Ergebnisse in Tabelle 2 zeigen. Die Zeit bis zum Auftreten der Symptome und die Zeit bis zum Tode wurde auch durch Verabreichung von 100 mg/kg für 3 Tage oder von 35 mg/kg für 14 Tage verlängert.

Tabelle 2

Versuch 1

	<u>Verbindung</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>I (n = 10)</u>
10	Dosis (mg/kg pro Tag)	-	15
	Dauer der Verabreichung, Tage	-	21
	Zahl der Ratten	10	10
15	Zeit bis zum Konvulsionsanfall, Minuten	85 ± 9	119 ± 13 ⁺)
	Zeit bis zum Tod, Minuten	-	-

Versuch 2

	<u>Verbindung</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>I (n = 10)</u>
20	Dosis, mg/kg pro Tag	-	100
	Dauer der Verabreichung, Tage	-	3
	Zahl der Ratten	8	8
	Zeit bis zum Konvulsionsanfall, Minuten	79 ± 8	117 ± 15 ⁺)
	Zeit bis zum Tod	148 ± 21	235 ± 27 ⁺)

Versuch 3

	<u>Verbindung</u>		
	Kontrolle	-	-
30	Dosis, mg/kg pro Tag	-	35
	Dauer der Verabreichung, Tage	-	14
	Zahl der Ratten	8	8
	Zeit bis zum Konvulsionsanfall, Minuten	62 ± 9	93 ± 14
	Zeit bis zum Tod, Minuten	156 ± 20	242 ± 29 ⁺)

^{+) P < 0,05 (t-Test nach Student)}

Beispiel 3

Gehirnschlag-verhütende Wirkung

Die SHRSP-Ratten, die Futter mit hoher Kochsalzkonzentration erhielten, entwickeln zwangsläufig zerebrale Apoplexie (zerebrale Hämorrhagie oder hämorrhagischen Infarkt) mit hoher Häufigkeit. Die Verbindung gemäß der Erfindung (Formel I, n = 10) wurde in Mischung mit dem Futter einer Gruppe von 12 männlichen SHRSP-Ratten verabreicht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Verabreichung) wurde der Gehirnschlag bei der Gruppe, die die Verbindung gemäß der Erfindung erhielt, in signifikanter Weise verhindert. ($P < 0,05$) nach dem 2-Proben-Test von Wilcoxon)

Andererseits wurde die Wirkung der Verbindung gemäß der Erfindung auf das spontane Auftreten des Gehirnschlages an einer Gruppe von 10 SHRSP-Ratten untersucht, die Futter ohne Kochsalzzusatz erhielten. Hierbei wurde gefunden, daß die Verbindung das Auftreten des Gehirnschlages wie im obigen Fall verhindern kann.

Tabelle 3

Gehirnschlag-verhütende Wirkung

	<u>Versuch Nr.</u>	<u>1¹⁾</u>	<u>2²⁾</u>
	Natriumchloridzusatz	+	-
	Verbindung, mg/kg pro Tag	0	0
		35	35
	Dauer der Verabreichung, Tage	-	-
		40	45
	Häufigkeit des Gehirnschlages ³⁾	12/12	10/10
		7/12	5/10

1) 8 Wochen alte männliche SHRSP-Ratten

2) 14 Wochen alte männliche SHRSP-Ratten

3) Zahl der Apoplexie-Fälle/Zahl der verwendeten Tiere.

Beispiel 4

Verbessernde Wirkung auf die Symptome des Gehirnschlages

SHRSP-Ratten wurden mit dem Kochsalzzusatz wie in Beispiel 3 gefüttert. Nach dem Auftreten des ersten Symptoms wurde der Kochsalzzusatz abgebrochen und gleichzeitig mit der

Verabreichung der Verbindung gemäss der Erfindung (I, n=10) begonnen. Nach Verabreichung für eine Dauer von 3 Wochen wurde die behandelte Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Schwere der Symptome verglichen. 5 Die Schwere wurde für jedes einzelne Tier bewertet (0 für Freiheit von Symptomen bis 5 für die schwersten Symptome). Die Ergebnisse wurden als Summe der Bewertungsziffern für die jeweilige Gruppe ausgedrückt. Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen, dass die Verbindung gemäss 10 der Erfindung die klinischen Symptome nach dem Auftreten der Apoplexie erleichterte. Der Verlust an Körpergewicht nach der Apoplexie wurde ebenfalls verringert.

Tabelle 4

15 Verbessernde Wirkung auf die Symptome der zerebralen Apoplexie.

	Verbindung mg/kg/Tag	Dauer der Verabreichung, Tage	Schwere der Symptome	Körpergewichts- abnahme (%)
20	0	---	35+5	15+3
	100	21	20+3*	8+3

* P<0.05 (t-Test nach Student)

Beispiel 5

Blutdrucksenkende Wirkung

25 Wie Tabelle 5 zeigt, wird durch orale Verabreichung der Verbindung gemäss der Erfindung (I, n=10), in einer Tagesdosis von 35 mg/kg der Anstieg des Blutdrucks bei SHRSP-Ratten vermindert.

Tabelle 5
Blutdruck senkende Wirkung

	Tag der Messung (Verabreichungsdauer)	Gruppe ¹⁾	Blutdruck (mmHg)
5	0	Kontrolle	176+3
		Verbindung gem. der Erfindung	175+3
10	7	Kontrolle	193+3
		Verbindung gem. der Erfindung	188+4
15	14	Kontrolle	213+3
		Verbindung gem. der Erfindung	199+3*
20	21	Kontrolle	225+3
		Verbindung gem. der Erfindung	208+4*

1) Jede Gruppe bestand aus 12 Tieren.

* p < 0.05 (t-Test nach Student)

20 Die Verbindung gem. der Erfindung unterdrückte ferner die Entwicklung von bösartigem Bluthochdruck, beurteilt nach der Proteinurie und der Körpergewichtsabnahme, die Anhaltspunkte für die Verschlimmerung des Bluthochdrucks sind. Die Niere jeder normalen Ratte wurde einseitig exzidiert, und D_{ex}oxykortikosteronacetat (10 mg/kg) wurde einmal wöchentlich subkutan verabreicht.

25 Die Ratten erhielten eine 1%ige wässrige Natriumchloridlösung als Trinkwasser. Am Tage der Operation und danach wurde die Verbindung gemäß der Erfindung (I, n=10) in einer Dosis von 50 mg/kg zweimal täglich oral verabreicht und die vorstehend genannten Anhaltspunkte der Verschlimmerung wurden bestimmt. Wie Tabelle 6 zeigt, verhinderte die Verbindung gemäß der Erfindung die Ausbildung von bösartigem Bluthochdruck.

Tabelle 6Verhütung der Entwicklung von bösartiger Hypertension

Tag der Messung	Gruppe	Protein im Urin (mg/Tag/250 g Körpergewicht)	Körpergewicht (g)
5	0 Kontrolle	50 \pm 2	222 \pm 4
	Verbindung gem.d.Erfindg.	47 \pm 1	224 \pm 4
10	14 Kontrolle	354 \pm 38	253 \pm 10
	Verbindung gem. der Erfindung	225 \pm 38*	269 \pm 8
21	Kontrolle	713 \pm 83	235 \pm 12
	Verbindung gem. der Erfindung	367 \pm 68*	274 \pm 13*

15 * $P < 0.05$ (t-Test nach Student)Beispiel 6Schutzwirkung gegen Herzversagen

Die Verbindungen gemäß der Erfindung weisen eine Schutzwirkung gegen Herzversagen auf. Adriamycin (1 mg/kg/Tag) wurde normalen Ratten intraperitoneal verabreicht. Nach 2 Wochen wurde die Verbindung gemäß der Erfindung (I, n=10) (10 mg/kg/Tag) oral verabreicht, worauf der Herzfunktionszustand durch Elektrocardiogramm und biochemisch untersucht wurde. Wie Tabelle 7 zeigt, wurde als Ergebnis die Ausweitung des QRS-Wellenintervalls, ein Zeichen für Herzversagen, verhindert. Außerdem wurde die Milchsäurekonzentration des Gewebes, ein Anhaltspunkt für den Energiezustand des Myokards, gesenkt.

30 Diese Wirkungen zeigten sich auch bei medikamentös ausgelöster Herzinsuffizienz bei Ratten, die an spontanem Bluthochdruck litten.

Tabelle 7

Schutzwirkung gegen Herzversagen

Ratten	Gruppe	Verabreichungs- zeit (Tage)	QRS-Breite (MSEC)	Herzmilch- säure (μ Mol/g) auf Naßgew.- Basis
Normale Ratten	Kontrolle	-	7.0±0.5	1.8±0.15
Ratten	Verbindung gem. der Erfindung	10	4.6±0.4*	1.65±0.1
Spontan hyperten- sive Ratten	Kontrolle Verbindung gem. der Erfindung	- 10	4.8±0.5 2.9±0.2**	2.6±0.1 1.9±0.12 ***

* P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001 (t-Test nach Student)

Beispiel 7

Verbindung gem. der Erfindung (z.B. I, n=10)	30 mg
Mikrokristalline Zellulose	30 mg
Laktose	57 mg
<u>Magnesiumstearat</u>	3 mg
Insgesamt	120 mg

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise gemischt. Das Gemisch wird in Gelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 8

Verbindung gem. der Erfindung (z.B. I, n=10)	30 mg
Laktose	44 mg
Stärke	10.6 mg
Stärke (zum Anpastesen)	5 mg
<u>Magnesiumstearat</u>	0.4 mg
<u>Kalziumcarboxymethylzellulose</u>	20 mg
Insgesamt	110 mg

Die vorstehend genannten Bestandteile werden gemischt und in üblicher Weise zu Tabletten gepresst.

Beispiel 9

In 2 g Polyoxyäthylen-hydriertes Ricinoleat "Nikkol HCO-120" (Hersteller Nikko Chemicals) werden unter Erwärmen 0,2 g der Verbindung gemäß der Erfindung (z.B. I, n=10) gelöst. Der Lösung werden 0,4 g Mononatriumphosphat und 0,1 g Dina-triumphosphat zur Einstellung des pH-Wertes auf etwa 6 zugesetzt. Nach Zusatz von 0,9 g Natriumchlorid und 1 g Benzylalkohol wird das Volumen mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Das Gemisch wird in Ampullen gefüllt, die zugetrieben und durch Hitze sterilisiert werden, wobei eine Injektionslösung erhalten wird.

Beispiel 10

Verbindung der Erfindung (z.B.I, n=10)	30 mg
<u>Maisöl</u>	<u>110 mg</u>
Insgesamt	140 mg

Die vorstehend genannten Bestandteile werden unter Bildung einer Lösung gemischt. Mit der Lösung werden Weichkapseln in üblicher Weise gefüllt.

Method for therapy of ischemic disease

Patent Number: US4436753

Publication date: 1984-03-13

5 Inventor(s): IMADA ISUKE (JP); NAGAOKA AKINOBU (JP); HIRATA MINORU (JP)

Applicant(s):: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD (JP)

Requested Patent: DE3049039

Application Number: US19800217538 19801217

Priority Number(s): JP19790171125 19791230

10 IPC Classification:

EC Classification: C07C45/67C, C07C46/00, C07C46/06, C07C46/08, C07C50/28, C07C409/34, C07C43/23

Equivalents: DE3071684D, EP0031727, A3, B1, HK64089, IT1144075, JP1012727B, JP1536473C, JP56097223, MY65287, SG84688G

15

Abstract

20

A mammal suffering from ischemic disease such as cerebral apoplexy, cardiac insufficiency, renal insufficiency due to vascular changes, etc. is remedied by administering to said mammal an effective amount of a compound of the formula: wherein n is an integer of from 4 to 22.